

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 10 月 16 日 (16.10.2003)

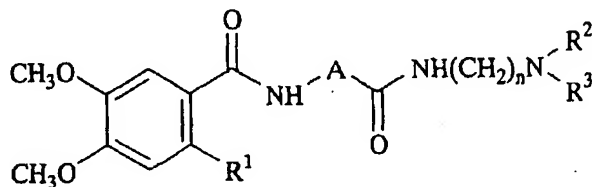
PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/084537 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/426, 103-8351 東京都中央区日本橋小舟町 10 番 11 号
A61P 1/00, C07D 277/56 ゼリア新薬工業株式会社内 Tokyo (JP). 小林 四郎
(KOBAYASHI, Shiro) [JP/JP]; 〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町 10 番 11 号 ゼリア新薬工業株式会社内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/04445
- (22) 国際出願日: 2003 年 4 月 8 日 (08.04.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願 2002-104894 2002 年 4 月 8 日 (08.04.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ゼリア新薬工業株式会社 (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町 10 番 11 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松永 勇吾 (MAT-SUNAGA, Yugo) [JP/JP]; 〒360-0111 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内 Saitama (JP). 上木 茂 (UEKI, Shigeru) [JP/JP]; 〒360-0111 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内 Saitama (JP). 東野 雷太 (HIGASHINO, Raita) [JP/JP]; 〒360-0111 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内 Saitama (JP). 河内 雅直 (KAWACHI, Masanao) [JP/JP]; 〒360-0111 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内 Saitama (JP). 加藤 博樹 (KATO, Hiroki) [JP/JP]; 〒
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR FOOD COMPETENCE DISORDER IN STOMACH

(54) 発明の名称: 胃食物受容能障害治療薬



(1)

(57) Abstract: A therapeutic agent for food competence disorders in the stomach which contains as an active ingredient a compound represented by the general formula (1): (1) (wherein R¹ represents hydrogen, hydroxy, or halogeno; A represents furyl, thienyl, thiazolyl, or oxazolyl; R² and

R³ each represents C₁₋₅ alkyl; and n is an integer of 2 to 4) or an acid addition salt of the compound. This medicine functions to relax the gastric fundic part and alleviates food competence disorders in the stomach. It is hence effective in greatly alleviating symptoms caused by such disorders, such as early satiety and epigastric meteorism.

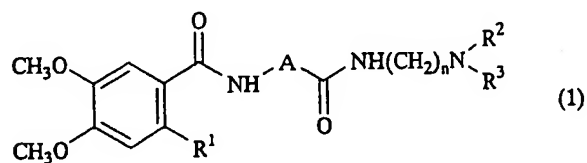
[続薬有]

WO 03/084537 A1



(57) 要約:

一般式 (1)



(式中、 R^1 は水素原子、ヒドロキシ基又はハロゲン原子を示し、 A はフリル基、チエニル基、チアゾリル基又はオキサゾリル基を示し、 R^2 及び R^3 は炭素数1～5のアルキル基を示し、 n は2～4の整数を示す)

で表される化合物又はその酸付加塩を有効成分とする胃食物受容能障害治療薬。

本発明の医薬を用いれば、胃底部弛緩作用及び胃の食物受容能障害を改善することから、当該障害により生じる早期満腹感、上腹部鼓腸等の症状が著明に改善される。

明 細 書

胃食物受容能障害治療薬

技術分野

本発明は、胃の食物受容能障害に基づく症状を改善するための医薬に関する。

背景技術

従来、消化管運動障害治療薬としてはドンペリドン、メトクロプラミド等の抗ドパミン薬、マレイン酸トリメブチン等のオピエート作動薬、シサプリド等の5-HT₃拮抗・5-HT₄作動薬、塩化アセチルコリン等のアセチルコリン作動薬等が臨床に用いられている。また、本発明者らは、特定のアミノチアゾール誘導体及びベンゾイルアミン誘導体が優れた消化管運動改善作用を有することを見出し、先に特許出願した（WO 96/36619及び特開平10-212271号）。

これら従来の消化管運動障害治療薬は、動物実験において、胃運動の改善、すなわち胃幽門部の収縮能の有無を基準にスクリーニングされており、臨床的には、胃内容物の排出遅延の改善効果が判断されていた。

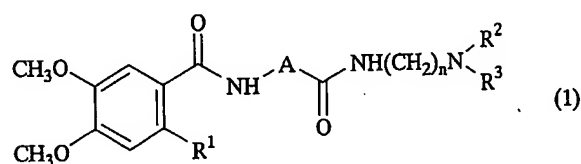
しかしながら、最近、胃内容物の排出促進効果だけでは、食物摂取後の早期満腹感や上腹部鼓腸等に対して十分な効果が得られないことが判明し、これらの症状を改善するためには胃運動の改善、すなわち胃の食物排出能ではなく、胃底部の弛緩、すなわち胃の食物受容能障害を改善する必要があることが判明した（Aliment Pharmacol. Ther. 1998; 12: 761-766）。

従来の消化管運動障害治療薬のうちシサプリドについては、健常人における食後の胃底部の弛緩作用が知られている（同上）が、臨床における食物受容機能障害の改善効果については知られていない。

発明の開示

そこで本発明者は、種々の化合物を対象として食物受容能障害の改善効果を検討してきたところ、下記化合物が優れた胃底部弛緩作用、すなわち食物受容能障害改善作用を有し、早期満腹感及び上腹部鼓腸に対して顕著な改善効果を有すること、さらには当該化合物は安全性が高いことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は次の一般式（１）



（式中、 R^1 は水素原子、ヒドロキシ基又はハロゲン原子を示し、 A はフリル基、チエニル基、チアゾリル基又はオキサゾリル基を示し、 R^2 及び R^3 は炭素数１～５のアルキル基を示し、 n は２～４の整数を示す）

で表される化合物又はその酸付加塩を有効成分とする胃食物受容能障害治療薬を提供するものである。

また本発明は、上記一般式（１）の化合物又はその酸付加塩の、胃食物受容能障害治療薬製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は、上記一般式（１）の化合物又はその酸付加塩の有効量を投与することを特徴とする胃食物受容能障害の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

一般式（１）中、ハロゲン原子としてはフッ素原子、臭素原子、塩素原子及びヨウ素原子が挙げられるが、塩素原子が特に好ましい。 A としては、フリル基又はチアゾリル基が好ましく、チアゾリル基が特に好ましい。 R^2 及び R^3 で示されるアルキル基としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基等が挙げられるが、イソプロピル基が特に好ましい。

またnは2が特に好ましい。

一般式(1)の化合物のうち、2-[N-(4, 5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール(化合物a)、2-[N-(2-クロロ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール(化合物b)、2-[N-(4, 5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール(化合物c)、2-[N-(4, 5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]フラン(化合物d)、又はこれらの酸付加塩が好ましい。さらに2-[N-(4, 5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール(化合物a)、2-[N-(2-クロロ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール(化合物b)、又はこれらの酸付加塩が好ましく、特に2-[N-(4, 5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール(化合物a)又はその酸付加塩が好ましい。

これらの一般式(1)の化合物(以下、化合物(1)という)又はその酸付加塩はWO96/36619及び特開平10-212271号に記載されている。ここで酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの無機酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩が挙げられるが、特にマレイン酸塩、塩酸塩、それらの水和物が好ましい。

前記WO96/36619及び特開平10-212271号においては、化合物(1)が胃幽門前庭部における収縮能を有することが示されている。これに対し、本発明者はイヌを対象としたバロスタット試験により、化合物(1)が優れ

た食物受容能改善作用、すなわち胃収縮能でなく、食後の胃底部弛緩作用を有することを見出したものである。かかる作用により、化合物（１）又はその酸付加塩を投与すれば、早期満腹感、上腹部鼓腸等の症状が有意に改善される。

化合物（１）又はその酸付加塩はICR系マウスに500mg/kgを経口投与しても何ら異常は認められず、安全性も高い。また、前記シサプリドはQT延長などの心臓に対する重篤な副作用を有することが知られているが、化合物（１）又はその酸付加塩にはそのような副作用がないことが判明した。

化合物（１）又はその酸付加塩は製薬上許容される担体を配合して、経口投与用あるいは非経口投与用組成物とすることができる。経口投与用組成物としては、化合物（１）又はその酸付加塩を適当な添加剤、例えば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、セルロース誘導体、アラビアゴム、ゼラチン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤などを適宜使用することにより錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。また、これらの固形製剤をヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、メタアクリレートコポリマーなどの被覆用基剤を用いて腸溶性製剤とすることができる。非経口投与用組成物としては、例えば水、エタノール、グリセリン、慣用な界面活性剤等を組み合わせることにより注射用溶剤に、また坐剤用基剤を用いて坐剤とすることができる。

化合物（１）又はその酸付加塩の投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、投与期間により異なるが、通常、経口投与の場合には0.1～2000mg/日、好ましくは50～1000mg/日の投与範囲で1日1～3回に分けて投与する。

実施例

次に、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれに何ら限

定されるものではない。

実施例 1 (イヌにおけるバロスタット試験)

(1) 方法

雄性雑種成犬の胃体部前壁中央に胃ろう管 (KN-365, D-14-C, 夏目製作所) を慢性的に装着し、エアバッグの挿入に用いた。

胃ろう管を慢性縫着したイヌを18時間以上絶食させ、実験開始前に胃ろう管を開放し、生理食塩液を注入して胃内を洗浄した。必要に応じてこの作業は2~3回繰り返した。市販のポリエチレン袋を加工したエアバッグ (最大容積: 約750 mL) を胃ろう管より挿入しシリコン栓にて固定し、バロスタット装置 (ISOBAR-3, G & J Electronics Inc.) に接続し無拘束状態で測定を開始した。エアバッグ容量変化をレコーダおよびコンピューターに記録した。

エアバッグの挿入後に一旦500 mLまで空気を注入し、直ちに空気を完全に抜き、エアバッグ内圧の設定を 6 ± 2 mmHgにて記録を開始した。15分間以上安定させた後に、温湯 (30~40℃) に溶解させた液体試験食50 mL (12.5 kcal, ベスピオン (登録商標), 藤沢薬品) を胃内投与し、試験食投与5分後に溶媒あるいは薬物を静脈内投与した。試験食投与前、薬物投与前および薬物投与後それぞれ5分間毎の平均エアバッグ容量 (mL) をコンピューター解析システムより算出し、各薬物投与前後の平均エアバッグ容量差 (mL) を比較した。

(2) 結果

試験食の胃内投与により胃底部弛緩反応が発現し、エアバッグ容量は増加した。その後、増大したエアバッグ容量は時間の経過と共に減少した。

試験食投与後すなわち薬物投与前5分間の平均エアバッグ容量に対し、薬物投与後のエアバッグ容量の変化を表1に示した。溶媒投与後5分間のエアバッグ容量は39.2 mL減少した。一方、化合物 a 塩酸塩の投与は胃の弛緩を増大させ、エアバッグ容量を50.8 mL増加させた。その効果は、シサブリドの効果を上回るものであった。

表 1

| 薬物 | 容量 (mg/kg, i. v.) | エアバッグ容量変化 (mL) | N |
|-----------|----------------------|-------------------|---|
| 溶媒 | — | -39.2±14.6 | 6 |
| 化合物 a 塩酸塩 | 3 | 50.8±16.7* | 5 |
| シサプリド | 0.3 | 3.6±25.0 | 4 |

平均値±標準誤差。

*p<0.05 vs 溶媒群 (Dunnett Two-Tailed test)

実施例 2 (イヌにおけるバロスタット試験)

実施例 1 の方法に準じて化合物 b のマレイン酸塩、化合物 c の塩酸塩及び化合物 d のマレイン酸塩についてバロスタット試験を行った。その結果、表 2 に示すように化合物 b、c 及び d も優れた胃食物受容能改善作用を示した。

表 2

| 薬物 | 容量 mg/kg (i. v.) | エアバッグ増加量 ΔmL | N |
|--------------|---------------------|--------------|---|
| 化合物 b マレイン酸塩 | 1 | 29.7 | 1 |
| 化合物 c 塩酸塩 | 1 | 58.2 | 1 |
| 化合物 d マレイン酸塩 | 3 | 11.4 | 1 |

実施例 3 (ヒトにおけるバロスタット試験)

(1) 記録方法

Rome II基準に準拠したFunctional Dyspepsia患者を一晩(12時間以上)絶食させた。化合物 a 塩酸塩 300mgあるいはプラセボは治験責任医師が経口投与する。30分後に、二重管腔ポリビニール製粘着プラスチック・バッグ(Medtronic-Synetics Medecal Ltd, Enfield, UK) (1100mL、最大径17cm)を小さく折りたたんで口または鼻から導入し、粘着テープにより被験者の顎で止める。胃底のバッグの位置は、X線透視により確認した。

次に、ポリビニール製チューブをコンピューター制御式容積置換圧調節器に接続した。この圧調節器は圧力と容積を毎秒8回のサンプリング速度で同時にモニタリングしながら、容積ランプまたは圧力ステップを様々な速度で負荷することができる。胃内バッグを開くため、被験者を臥位した状態で一定の量の空気（300 mL）を供給して2分間胃内バッグを膨らませ、その後再度空気を完全に抜いた。10分間平衡させた後、被験者にベッド上で膝をやや曲げ、リラックスした姿勢をとってもらった。

（2）試験設計

30分間の適応期間後、バック内圧を毎分1 mmHg増加し、最小侵襲性胃内拡張圧（MDP）、すなわちバッグ内容積が30 mL以上となる最低圧力を測定した。この圧力は腹腔内圧を平衡化させる。その後、段階的等圧膨張により、MDPから2 mmHgずつ増加させた。各段階は対応する胃内容積を記録しながら、2分間持続させた。患者には、各膨張段階の終りに、膨張刺激によって上腹部に感じる感覚を、言葉による説明を付した0～6の図式評価スケールを用いてスコア化してもらった。これら膨張手段は、バッグ内容積が1000 mLになるか、被験者が不快感または苦痛（スコア：5または6）を訴えた時点で終了した。

さらに30分の適応期間をおいた後、90分間、圧力レベルをMDP + 2 mmHgに設定した。30分後、混合流動食（200 mL、300 kcal、タンパク質13%、炭水化物39%、Nutridrink™、Nutricia）を経口摂取させた。その後さらに60分間にわたって胃緊張度を測定した。

（3）データ解析

2分間の各膨張期間について、記録値を平均してバルーン内容積を求めた。知覚及び不快感の閾値は、各膨張段階に対応する知覚スコアを分析することにより求める。知覚閾値は知覚スコアが1以上になる最初の圧力、不快感閾値は知覚スコアが5以上になる最初の圧力と定義する。

食前・食後の胃緊張を評価するため、5分間隔で連続的に平均バルーン容積を

求めた。最大弛緩度は、平均食前容積と食後最大容積及び食後5分毎に測定した平均容積の差として求めた。

疼痛スコア

- 0 = 疼痛なし
- 1 = わずかな痛覚あり
- 2 = 軽度痛覚あり
- 3 = 中等度の痛覚あり
- 4 = 高度の痛覚あり
- 5 = 不快
- 6 = 苦痛あり

(4) 結果

食後の胃の最大弛緩度、すなわち食物受容能の結果を表3に示す。

表3

| | プラセボ群 N = 15 | 化合物 a 塩酸塩投与群 (300mg, p.o.) N = 17 |
|----------------|-----------------|---|
| 治療前最大弛緩容積 (mL) | 345.1 | 295.5 |
| 治療後最大弛緩容積 (mL) | 296.1 | 313.4 |
| 最大弛緩容積の変化 (mL) | -55.3 ± 106.3 | 24.3 ± 172.3 |

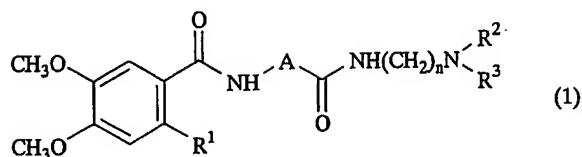
表3から明らかなように、化合物 a 塩酸塩は、食後の胃の最大弛緩度を有意に増加させた。

産業上の利用可能性

本発明の医薬を用いれば、胃底部弛緩作用及び胃の食物受容能障害を改善することから、当該障害により生じる早期満腹感、上腹部鼓腸等の症状が著明に改善される。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



(式中、 R^1 は水素原子、ヒドロキシ基又はハロゲン原子を示し、Aはフリル基、チエニル基、チアゾリル基又はオキサゾリル基を示し、 R^2 及び R^3 は炭素数1～5のアルキル基を示し、nは2～4の整数を示す)

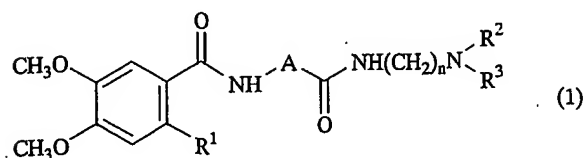
で表される化合物又はその酸付加塩を有効成分とする胃食物受容能障害治療薬。

2. Aがフリル基又はチアゾリル基である請求項1記載の治療薬。

3. R^2 及び R^3 がイソプロピル基であり、nが2である請求項1又は2記載の治療薬。

4. 一般式(1)の化合物が、2-[N-(4,5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1,3-チアゾール又はその酸付加塩である請求項1～3のいずれか1項記載の治療薬。

5. 一般式 (1)



(式中、 R^1 は水素原子、ヒドロキシ基又はハロゲン原子を示し、Aはフリル基、

チエニル基、チアゾリル基又はオキサゾリル基を示し、 R^2 及び R^3 は炭素数1～5のアルキル基を示し、 n は2～4の整数を示す)

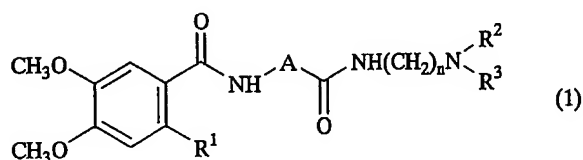
で表される化合物又はその酸付加塩の胃食物受容能障害治療薬製造のための使用。

6. Aがフリル基又はチアゾリル基である請求項5記載の使用。

7. R^2 及び R^3 がイソプロピル基であり、 n が2である請求項5又は6記載の使用。

8. 一般式(1)の化合物が、2-[N-(4,5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1,3-チアゾール又はその酸付加塩である請求項5～7のいずれか1項記載の使用。

9. 一般式(1)



(式中、 R^1 は水素原子、ヒドロキシ基又はハロゲン原子を示し、Aはフリル基、チエニル基、チアゾリル基又はオキサゾリル基を示し、 R^2 及び R^3 は炭素数1～5のアルキル基を示し、 n は2～4の整数を示す)

で表される化合物又はその酸付加塩の有効量を投与することを特徴とする胃食物受容能障害の処置方法。

10. Aがフリル基又はチアゾリル基である請求項9記載の処置方法。

11. R^2 及び R^3 がイソプロピル基であり、 n が2である請求項9又は10記載の処置方法。

12. 一般式(1)の化合物が、2-[N-(4,5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノ

カルボニル〕 - 1, 3 - チアゾール又はその酸付加塩である請求項 9 記載の処置方法。

10/509325

08 OCT 2004

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/04445

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/426, A61P1/00, C07D277/56

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/426, A61P1/00, C07D277/56

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X | EP 870765 A1 (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1998.10.14 特許請求の範囲及び第10頁 & JP 3181919 B2 & US 5981557 A & WO 96/36619 A1 & CA 2219747 A & AU 9657024 A & AU 699008 B & CN 1184471 A & CN 1063442 B | 1-8 |
| X | JP 10-212271 A (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1998.08.11 特許請求の範囲及び第42欄 (ファミリーなし) | 1-8 |
| X | EP 994108 A1 (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2000.04.19 第1頁 & WO 98/58918 A1 & JP 11-012260 A & JP 11-071359 A & AU 9880372 A & | 1-8 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.05.03

国際調査報告の発送日 27.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| | AU 725155 B & CN 1084739 B & US 6197970 B1 | |
| X | WO 02/020010 A1 (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002.03.14 第3頁 & AU 2001056685 A & US 2002/051805 A | 1-8 |
| X | MORITA, H., "Possible involvement of M5 muscarinic receptor in the enhancing actions of the novel gastroprokinetic agent Z-338 on ni fedipine-sensitive voltage-dependent Ca ²⁺ currents in guinea pig s tomach" Japanese Journal of Pharmacology (2002), Vol.89, No.4, pp. 356-365 | 1-8 |
| X | KANEMOTO, Y., "An electrophysiological study of muscarinic and nic otinic receptors of rat paratracheal ganglion neurons and their in hibition by Z-338" British Journal of Pharmacology (2002), Vol.13 5, No.6, pp.1403-1414 | 1-8 |
| X | OGISHIMA, M., "Z-338 facilitates acetylcholine release from enteri c neurons due to blockade of muscarinic autoreceptors in guinea pi g stomach" Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2000), Vol.294, No.1, pp.33-37 | 1-8 |
| X | NAKAJIMA, T., "Z-338, a newly synthesized carboxamide derivative, stimulates gastric motility through enhancing the excitatory neur otransmission" Journal of Smooth Muscle Research (2000), Vol.36, N o.2, pp.69-81 | 1-8 |
| X | FURUTA, S., "LC determination of Z-338, novel gastroprokinetic age nt in dog plasma by SCX solid phase extraction" Journal of Pharmac eutical and Biomedical Analysis (2001), Vol.25, No.3-4, pp.599-603 | 1-8 |

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9-12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 9-12 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第17条 (2) (a) (i) 及びPCT 規則 39.1 (i V) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。